

Nota Técnica 5360

Data de conclusão: 21/07/2020 10:44:56

Paciente

Idade: 65 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Montenegro/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 5360

CID: E10.7 - Diabetes mellitus insulino-dependente - com complicações múltiplas

Diagnóstico: Diabetes mellitus insulino-dependente com complicações múltiplas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Confirma-se o diagnóstico por meio de receita médica contendo CID 10 E10.7 com data de 14/01/2020, e também por meio de laudo médico fornecido em 13/04/2020 citando que paciente é portador de Diabetes Mellitus tipo 2.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Via de administração: SUBCUTÂNEA

Posologia: Insulina degludeca 100 U/ml + liraglutida 3,6 mg/ml.

Aplicar 25 ui ao dia em tecido subcutâneo.

Uso contínuo por 6 meses, porém poderá ser estendido para prazo indeterminado.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para tratamento do DM2, o SUS disponibiliza as seguintes medicações: insulina NPH, insulina regular, metformina, glibenclamida, gliclazida. Além disso, em 29 de abril de 2020 foi publicada Portaria nº 16 em que se recomenda a incorporação de dapagliflozina para o tratamento de DM2 no SUS.

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Laboratório: NOVO NORDISK FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA

Marca Comercial: Xultophy®

Apresentação: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA 100 U/ML + 3,6 MG/ML SOL INJ CT X 1 CAR VD TRANS X 3 ML + 1 SIST APLIC PLAS

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 147,25

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Dose Diária Recomendada: Ver *Posologia

Preço Máximo de Venda ao Governo: 147,25

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Xultophy® é uma combinação fixa de insulina degludeca e liraglutida (um análogo do GLP-1). Sua administração é realizada 1 vez ao dia de forma subcutânea. Esta apresentação está disponível em forma de caneta aplicadora pré-preenchida que contém 3 ml (10)(11). A associação destes medicamentos, tem como objetivo otimizar o uso de ambos os medicamentos, possibilitando o uso de uma dose menor de insulina. Estima-se que essa associação consiga melhorar os níveis glicêmicos trazendo redução de 0,9 a 1,4% da HbA1c e gerar uma redução de peso corporal em cerca de 1kg (12). O programa de ensaios clínicos de fase III chamado de DUAL avaliou a eficácia e a segurança desta combinação em pacientes com DM2 (13). O desfecho primário para os ensaios DUAL I-VII e IX foi a alteração da HbA1c. Uma característica importante destes estudos é a população incluída, uma vez que a maioria deles selecionou pacientes em uso de fármacos orais para DM2 e sem controle da doença (avaliado através de HbA1c). Para colocar sob perspectiva do caso em tela, devemos selecionar o estudo que mais se aproxima das características do mesmo: DM2, em uso de duas formulações de insulina e com complicações crônicas já presentes. Nenhum desses estudos incluíram pacientes com essas característica e os únicos dois que selecionaram pacientes que já estavam em uso de insulina foram os estudos DUAL II, V e VII (porém com apenas um tipo de insulina associada a fármacos por via oral). Destes, o DUAL VII é o que mais se aproxima da situação clínica do paciente e, por isso, será melhor descrito aqui.

Este estudo DUAL VII foi um ensaio clínico, com 26 semanas de duração, aberto, paralelo, em que pacientes que já vinham em uso de insulina basal foram randomizados para dois braços: associação de insulina degludeca + liraglutida e várias injeções diárias de insulina em esquema basal-bolus (MDIs; insulina glargina combinada com insulina asparte). O desfecho primário (mudança nos níveis de HbA1c) foi semelhante nos dois braços do estudo: diminuição de 1,5%. Por sua vez a associação mostrou menor risco de hipoglicemias e a possibilidade de uso de uma dose menor de insulina. O uso da combinação de insulina degludeca + liraglutida também foi associado com perda de peso (-0,9kg), enquanto que o uso de insulina foi associado a ganho de peso (2,6kg) (14). Apesar disso, ainda não existem estudos que avaliaram a eficácia da associação em reduzir eventos cardiovasculares e complicações crônicas relacionadas ao DM2.

Em relação à segurança, Xultophy® apresenta como efeitos adversos esperados: hipoglicemia, cefaleia, efeitos gastrointestinais, aumento do risco de nasofaringite. Efeitos adversos incômodos o suficiente para causar abandono da medicação foram vistos em 2% a 6% dos pacientes (15). Náusea ocorreu em 3 a 10% dos pacientes, principalmente no início da terapia. Apesar de ter sido visto um aumento de lipase em até 10,7U/L, nenhum paciente apresentou pancreatite com esta dose proposta (19)

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: LIRAGLUTIDA; INSULINA DEGLUDECA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Quando comparado com o uso de insulina em múltiplas doses o uso da associação de insulina degludeca com liraglutida não demonstrou benefício em diminuição de HbA1c. Além disso, não existem evidências que comprovem impacto na redução de complicações relacionadas ao DM2 com o uso da associação pleiteada.

Outro aspecto importante é que o paciente em questão apresenta características para as quais o uso deste medicamento nunca foi estudado: já em uso de duas apresentações de insulina, com complicações crônicas estabelecidas, sem uso concomitante de metformina. Dessa forma, há incerteza se os resultados encontrados nos estudos com a associação de insulina degludeca com liraglutida podem ser observados no caso em tela. Por último cabe ressaltar que existem tratamentos alternativos disponíveis no SUS e contemplados por diretrizes de cuidados ao paciente DM2.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

- Referências bibliográficas:**
1. [D.11 Taxa de prevalência de diabetes mellitus \[Internet\]. \[cited 2020 Jun 12\]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqd11.htm>](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2000/fqd11.htm)
 2. [American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2020 Jan 1;43\(Supplement 1\):S14–31.](#)
 3. [de Diabetes SB. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019 - 2020 \[Internet\]. Available from: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>](https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf)
 4. [Diabetes Association A. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care \[Internet\]. 2020; Available from: \[https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98.abstract\]\(https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98.abstract\)](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98.abstract)
 5. [Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358\(24\):2545–59.](#)
 6. [ACCORD Study Group. Nine-Year Effects of 3.7 Years of Intensive Glycemic Control on Cardiovascular Outcomes. Diabetes Care. 2016 May;39\(5\):701–8.](#)
 7. [Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359\(15\):1577–89.](#)
 8. [ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358\(24\):2560–72.](#)
 9. [Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360\(2\):129–39.](#)
 10. [Executive Summary. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019.](#)

11. [Stinkens K, Peene B, Mathieu C. Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination. Expert Opin Biol Ther. 2016 Sep;16\(9\):1171–7.](#)
12. [Williams DM, Shrikrishnapalasuriyar N, Syed W, Yin WL, Chudleigh R, Bain SC, et al. Real-world clinical experience of Xultophy in the management of patients with type 2 diabetes in a secondary care clinic. Diabetes Metab Syndr. 2018 Nov;12\(6\):1079–82.](#)
13. [Harris S, Abrahamson MJ, Ceriello A, Charpentier G, Evans M, Lehmann R, et al. Clinical Considerations When Initiating and Titrating Insulin Degludec/Liraglutide \(IDegLira\) in People with Type 2 Diabetes. Drugs. 2020;80\(2\):147.](#)
14. [Billings LK, Doshi A, Gouet D, Oviedo A, Rodbard HW, Tentolouris N, et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal-Bolus Insulin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018 May;41\(5\):1009–16.](#)
15. [Harris K, Nealy KL. The Clinical Use of a Fixed-Dose Combination of Insulin Degludec and Liraglutide \(Xultophy 100/3.6\) for the Treatment of Type 2 Diabetes. Ann Pharmacother. 2018 Jan;52\(1\):69–77.](#)

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora alega ser portadora de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) desde 2002, já tendo feito uso de diversos esquemas terapêuticos, sem obter o mesmo sucesso obtido com a associação de insulina degludeca + liraglutida. Alega também que além do DM2, apresenta retinopatia e cardiopatia isquêmica, que são complicações crônicas associadas ao DM2, o que faria vantajoso o uso da medicação proposta visto que esta poderia trazer benefícios para reduzir novas complicações crônicas neste paciente, principalmente de origem cardiovascular. Também registra-se que este paciente tem obesidade grau II, havendo um possível benefício da liraglutida sobre o peso. Segundo informações adicionais fornecidas pela prescritora em contato no dia 15 de junho de 2020, foi adicionada ao caso a informação que paciente apresenta doença renal crônica não dialítica com taxa de filtração glomerular de aproximadamente 56 ml/min/1,73m². Também foi descrito que o paciente já fez uso de insulina glargina, de insulina NPH e insulina regular, estando atualmente em uso de insulina degludeca e liraglutida, de forma isolada (não em associação como está sendo pleiteado no processo). Em 24 de janeiro de 2020 paciente apresentava HbA1c de 8,6% e, após uso de tresiba + liraglutida, obteve resultado de HbA1c de 7,8% (exame com data de 22 de abril de 2020). No momento da solicitação da medicação proposta, o paciente fazia uso de insulina NPH, insulina regular, olmesartana, amlodipina, nebivolol, atorvastatina, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, indapamida, citalopram e mirtazapina.

Estimativas realizadas pelo DATASUS inferem que 7,5% da população brasileira apresenta diabetes mellitus (1). O DM2 é uma doença crônica em que o indivíduo passa a não ser capaz de metabolizar a glicose adequadamente, culminando com hiperglicemias (2). O diagnóstico do DM2 é feito através de exames laboratoriais. Existem diferentes testes laboratoriais que podem ser utilizados para diagnosticar o diabetes, dentre eles está a realização de glicemia de jejum (mg/dL), hemoglobina glicada (%), glicemia ao acaso e glicemia 2h após sobrecarga com 75g de glicose (mg/dL). Após instituídas medidas terapêuticas devido um diagnóstico de diabetes, costuma-se realizar seguimento de controle glicêmico através do exame de hemoglobina glicada (HbA1c). Ao momento do diagnóstico, o DM2 geralmente é uma doença assintomática ou oligossintomática. Eventualmente pode se apresentar com sintomas de

polidipsia (aumento da sede), polifagia (aumento da ingesta alimentar) e emagrecimento inexplicado (3).

Existe uma gama de tratamentos para pacientes com DM2 e o manejo farmacológico pode ser feito com utilização de fármacos orais ou subcutâneos (para isso, pode-se usar diferentes classes de forma isolada ou combinadas entre si). Em pacientes com DM2, em geral inicia-se o tratamento com fármacos orais e, conforme a necessidade, intensifica-se o tratamento com uso de insulina (como no caso em tela) (3). A American Diabetes Association (ADA) recomenda que a metformina seja o fármaco inicial para todos os pacientes com DM2 e sugere que esta seja mantida sempre que possível nesses pacientes (ou seja, sempre que não houver contra indicação inequívoca), mesmo que outros agentes sejam adicionados na terapêutica para melhor controle glicêmico (4). Nos pacientes DM2 com doença aterosclerótica e cardiovascular já estabelecida, ou com alto risco para doença cardiovascular, ou com doença renal crônica ou com insuficiência cardíaca, o uso de inibidores de SGLT2 e análogos do GLP1 vem demonstrando benefícios, reduzindo desfechos cardiovasculares. Porém, para estes pacientes, pode-se cogitar, conforme tolerância do paciente e custos, o uso de outras medicações como insulinas, sulfoniluréias e inibidores do DPP-4 (4).

O objetivo do tratamento é reduzir complicações do diabetes e controlar níveis de HbA1c. Conforme a Sociedade Brasileira de Diabetes, a meta desejável dos níveis de hemoglobina glicada para pacientes DM2 deve ser individualizada. Para adultos, as recomendações de meta de HbA1c variam de 6,5 a 7,0% (3). Um controle menos rígido da glicemia parece razoável em indivíduos com longa duração do DM2, que tenham mantido inadequado controle metabólico por longos períodos e que já apresentem complicações instaladas, levando em consideração estudos como o Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (5,6). Pacientes DM2 têm risco duas a quatro vezes maior de desenvolver doença coronariana e apresentam maior fator de risco para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, insuficiência cardíaca (IC), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) e doença microvascular (como retinopatia, nefropatia e neuropatia), afetando significativamente a expectativa e a qualidade de vida (3). No estudo UKPDS houve associação entre a redução da HbA1c e redução de eventos cardiovasculares, mas sem existir um alvo glicêmico bem definido para esta redução em pacientes DM2 (7). Três ensaios clínicos - ADVANCE, ACCORD, VADT - verificaram que a obtenção de controle glicêmico mais intensivo não foi mais benéfica em relação à redução de eventos cardiovasculares nesses pacientes (5,8,9).